

형질세포종양의 진단에서 선별검사들의 유용성 검토

Evaluation of the Screening Tests for the Diagnosis of Plasma Cell Neoplasm

황유선 · 정화순 · 홍기숙

Yusun Hwang, M.D., Wha Soon Chung, M.D., Ki-Sook Hong, M.D.

이화여자대학교 의학전문대학원 부속 목동병원 진단검사의학과학교실

Department of Laboratory Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Plasma cell neoplasm is diagnosed by performing bone marrow examination, serum- and urine-protein electrophoresis, and quantification of free light chains of immunoglobulins. We characterized and quantified monoclonal proteins typical of different diagnosed conditions to determine the best screening test(s).

Methods: We retrospectively reviewed diagnosis of and the characteristics of monoclonal proteins from 113 patients with monoclonal gammopathy. Monoclonal proteins were detected by agarose-gel electrophoresis and capillary electrophoresis, and if the results were ambiguous, they were confirmed by immunofixation electrophoresis. Free light chains were measured using nephelometry.

Results: The concentrations of monoclonal proteins in 113 patients with different conditions were as follows: multiple myeloma (MM) (67%), 2.66 (0.87-9.48) g/dL; monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) (26%), 0.62 (0.08-2.95) g/dL; lymphoma (3%), 3.65 (1.59-6.54) g/dL; Waldenström's macroglobulinemia (2%), 1.99 (1.08-2.90) g/dL; amyloidosis (2%), 0.61 g/dL; and POEMS syndrome (1%), 0.99 g/dL. There was a significant difference in the concentration and κ/λ ratio (which was based on the immunotype of the monoclonal proteins) of the monoclonal proteins in patients with MM and MGUS ($P < 0.001$ and $P = 0.004$, respectively). The diagnostic sensitivity of serum-protein electrophoresis, free-light-chain assay, and bone marrow analysis was 87.6%, 84.1%, and 84.5%, respectively. The sensitivity of a combination of 2 or 3 of these tests was higher at 100%.

Conclusions: A combination of protein electrophoresis with immunotyping and serum free-light-chain assay may be the best screening method for detecting monoclonal proteins since its non-invasiveness.

Key Words: Plasma cell neoplasm, Monoclonal protein, Screening test

서 론

단클론단백은 비정상적으로 증식된 형질세포 클론에서 분비된 단클론면역글로불린이다. 단클론단백을 분비하는 질환은 다발골수종 등의 악성질환뿐만 아니라 전암성질환인 미결정유익성 단클

론감마병증(monoclonal gammopathy of undetermined significance)이나 비분비성골수종(nonsecretory myeloma) 등이 포함되는데, 이 질환들의 임상적 증상이나 검사 소견이 다양하기 때문에 단클론단백 검출이 진단의 중요한 단서가 되는 경우가 많다[1].

단클론단백의 검출은 혈청이나 소변의 단백전기영동검사를 이용하고, 그 클론성은 면역고정전기영동검사로 확인할 수 있다[1-3]. 근래에는 자동화된 모세혈관전기영동법으로 겔을 이용하는 전기영동법에 비해 편리하고 민감하게 단클론단백을 검출하고 있다[4-6]. 그리고 최근 혈청의 κ 와 λ 유리경쇄를 정량하는 검사가 도입되어 활발하게 이용되고 있다[7-10]. 단백전기영동방법이 클론성단백의 검출에 필수적인 방법이나, 소변의 단백전기영동방법은 24시간 소변을 검체로 이용해야 하고, 농축 과정이 필요한 등의 불편함이 있다. 여러 검사들을 모두 시행하여 단클론단백을 검출하는 것이 진단율을 높이는 데 도움이 될 것이 명확하나, 검사비용과 노력을 고려하면 현실적으로 어렵다.

본 연구에서는 단클론단백이 검출된 환자의 진단명을 조사하여

Corresponding author: Ki-Sook Hong, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Seoul Seonam Hospital, Ewha Womans University Medical Center, 1320-7 Sinjung-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-070, Korea

Tel: +82-2-6300-7652, Fax: +82-2-6300-7660, E-mail: kshong@ewha.ac.kr

Received: August 16, 2011

Revision received: November 7, 2011

Accepted: November 30, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2012, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

단클론단백을 보이는 질환의 빈도와 특성을 살펴보고자 한다. 그리고 진단명을 기준으로 각 검사들의 진단적 민감도를 평가하고, 이를 바탕으로 단클론단백 검출의 선별검사로 가장 유용한 검사 또는 검사의 조합을 찾아 각 선별검사들의 진단적 유용성을 평가하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1998년부터 2010년까지 이대목동병원에 내원하여 혈청과 소변의 단백전기영동검사를 받은 환자 중 단클론단백이 검출된 환자 113명을 대상으로 하였다. 단클론단백이 검출된 시점에서 환자의 골수검사, 혈청크레아티닌, 혈청칼슘, 혈색소 등의 검사결과와 방사선 검사상 뼈용해 병변이 있는지를 조사하였다. 검사결과와 의무기록을 토대로 환자의 진단명을 검토하여, 진단명에 따라 단클론단백의 농도와 유형을 분석, κ/λ 비를 조사하였다. 이 연구는 이화여자대학교 목동병원 의학연구심의위원회(institutional review board)의 심의를 통과하였다.

2. 방법

혈청 내의 단클론항체를 검출하기 위한 혈청단백전기영동검사는 2006년 이전까지는 아가로즈겔전기영동법과 면역전기영동법을 사용하여 검출하였고, 2006년 이후에는 모세혈관전기영동법을 시행하였다. 단클론단백의 유형은 면역전기영동법 및 면역고정전기영동법으로 확인하였다.

아가로즈겔전기영동은 HYDRAGEL PROTEIN (E) K20 kit (Sebia, Issay-Ies-Moulineaux, France)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 시행하였고, amidoblack으로 염색하고 HYRYS2 농도계(Sebia)로 스캔하여 전기영동상을 얻었다. 단클론단백이 존재하는 경우 농도계로 분획을 구한 후 총단백량과 곱해 단클론단백의 농도를 구하였다.

모세혈관전기영동은 CAPILLARYS 2 (Sebia)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 시행하였다. 검사는 모세혈관에서 혈청 전기영동이 이루어지고 음극 끝에서 200 nm 자외선으로 흡광도를 측정하여 단백을 검출하여 모니터에 전기영동상이 제시된다. 여기에 단클론단백이 존재하는 경우 구획을 구해 총단백량과 곱해 단클론단백 농도를 구하였다. 모세혈관전기영동검사 역시 제조사의 지침에 따라 시행하여 단클론단백의 분획을 구한 후 총단백량과 곱해 단클론단백의 농도를 구하였다. 그리고 모세혈관면역고정전기영동법은 IgG, IgA, IgM, κ , λ 에 대한 항혈청과 반응시킨 검체를 모세혈관 내에서 전기영동시켜 항혈청 처리 전의 전기영동상과 비교하여 면역성을 판독하였다.

유리경쇄검사는 2006년 10월 이후부터 시행하였고, FREELITE™ (The Binding Site Ltd., Birmingham, UK)을 이용하여 BNII (Dade Behring, Marburg, Germany)으로 측정하였다. 유리경쇄검사는 제조사의 지침에 따라 유리경쇄 κ 와 λ 를 각각 혈청에서 정량하여 κ/λ 비를 구하였고, 혈청 κ/λ 비의 정상 범위는 0.26-1.65이었다.

골수검사에서 다발골수종의 진단은 형질세포가 유핵세포의 10% 이상인 경우로 하였고 미결정유의성단클론감마병증에서는 형질세포가 정상에 비해 증가하였으나 유핵세포의 10% 미만을 차지하는 경우로 하였다. 다른 질환은 골수에 침습 여부에 따라 판정하였다[11].

질량별 또는 단클론단백 유형에 따른 단클론단백의 농도, 그리고 κ/λ 비에 차이가 있는지 통계프로그램 SPSS (version 18.0, SPSS Inc., Chicago, USA)를 이용해 독립 T 검정 또는 일원배치 분산분석을 시행하여 P 값이 0.05 미만인 것을 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 단클론단백이 검출된 환자의 진단 및 특성

단클론단백이 검출된 113명 환자의 진단은 다발골수종 76명 (67%), 미결정유의성 단클론감마병증 29명(26%), 발덴스트롬마크로글로불린혈증(Waldenstroms macroglobulinemia) 2명(2%), 아밀로이드증 2명(2%), POEMS 증후군 1명(1%), 림프종 3명(3%)으로 다발골수종과 미결정유의성단클론감마병증이 대부분을 차지하였다. 단클론단백의 유형은 다발골수종에서 IgG- κ (30명), IgG- λ (15명), IgA- κ (10명), free λ (8명), free κ (7명), IgA- λ (5명), IgA (1명)의 빈도순이었다. 미결정유의성단클론감마병증에서는 단클론단백의 유형별로 IgG- κ (9명), IgG- λ (7명), free λ (4명), free κ (3명), IgA- λ (2명), IgM- λ (2명), IgA- κ (1명), IgM- κ (1명)의 빈도를 보였다. 발덴스트롬마크로글로불린혈증 환자 2명은 모두 IgM- κ 유형이었다. 아밀로이드증은 2명 중 1명은 IgM- λ 유형이었고 다른 1명은 free λ 유형으로 소변에서만 단클론단백이 검출되었다. POEMS 증후군에서는 IgG- λ 유형의 단클론단백이 검출되었다. 림프종 환자에서는 IgG- κ , IgM- κ , IgM- λ 유형이 각각 1명씩이었다(Table 1).

혈청 내 단클론단백 농도는 다발골수종에서 2.66 (0.87-9.48) g/dL, 미결정유의성단클론감마병증에서 0.62 (0.08-2.95) g/dL으로 다발골수종에서 미결정유의성단클론감마병증에 비해 유의하게 높았고($P<0.001$), 중쇄 유형에 따른 혈청 단클론단백 농도는 차이를 보이지 않았다(Table 1).

유리경쇄검사에서 κ/λ 비를 단클론단백의 유형에 따라 분석한 결과, 다발골수종 환자 모두에서 κ/λ 비가 의미있는 차이를 보였다($P=0.004$). 미결정유의성단클론감마병증 환자에서 유리경쇄검사를 시행한 환자는 모두 IgG- κ 유형으로, 5명 중 1명에서만 κ/λ

Table 1. Characterization of monoclonal proteins and ratio of free light chains according to the diagnosis

| Diagnosis | Type | n | M-protein concentration* | | n | rFLC [†] (κ/λ ratio) | |
|--|------------------|----|--------------------------|---------------------|----|-------------------------------|------------------|
| | | | Median | (range) (g/dL) | | Median | (range) |
| MM (F/M 41/35) (age 65 [35-87]) | Total | 76 | 2.66 | (0.87-9.48) | 33 | NA | |
| | IgG-κ | 30 | 3.20 | (0.87-9.48) | 15 | 75.71 | (3.51-596.88) |
| | IgG-λ | 15 | 2.66 | (0.70-8.50) | 5 | 0.03 | (0.00-0.17) |
| | IgA-κ | 10 | 2.67 | (0.28-6.37) | 5 | 13.50 | (0.31-71.51) |
| | IgA-λ | 5 | 2.71 | (1.62-4.83) | 4 | 0.14 | (0.01-0.59) |
| | IgA [‡] | 1 | 4.80 | | | NT | |
| | κ | 7 | 0.79 | (0.79) [§] | 2 | 749.33 | (451.03-1047.62) |
| MGUS (F/M 10/19) (age 64 [31-83]) | λ | 8 | 1.14 | (0.60-1.89) | 2 | 0.00 | (0.00-0.00) |
| | Total | 29 | 0.62 | (0.08-2.95) | 5 | NA | |
| | IgG-κ | 9 | 0.88 | (0.24-2.95) | 5 | 0.88 | (0.82-2.12) |
| | IgG-λ | 7 | 0.39 | (0.08-5.62) | | NT | |
| | IgA-κ | 1 | 0.60 | | | NT | |
| | IgA-λ | 2 | 0.89 | (0.80-0.98) | | NT | |
| | IgM-κ | 1 | 0.45 | | | NT | |
| | IgM-λ | 2 | 0.98 | (0.43-1.52) | | NT | |
| WM | κ | 3 | 1.12 | | | NT | |
| | λ | 4 | 0.63 | | | NT | |
| Amyloidosis (F/M 0/2) (age 77 [75-79]) | IgM-κ | 2 | 1.99 | (1.08-2.90) | 2 | 15.130 | (1.57-28.68) |
| | Total | 2 | 0.61 | | 2 | NA | |
| | IgM-λ | 1 | 0.61 | | 1 | 0.20 | |
| POEMS | λ | 1 | NT | | 1 | 0.21 | |
| | IgG-λ | 1 | 0.99 | | | NT | |
| Lymphoma (F/M 2/1) (age 69 [68-88]) | Total | 3 | 3.65 | (1.59-6.54) | 2 | NA | |
| | IgG-κ | 1 | 3.65 | | | NT | |
| | IgM-κ | 1 | 6.54 | | 1 | 42.20 | |
| | IgM-λ | 1 | 1.59 | | 1 | 0.09 | |

*Individual sample results with an unquantifiable M-protein concentration were excluded; [†]Normal reference interval: 0.26-1.65; [‡]Serum-protein electrophoresis and immunoelectrophoresis showed only IgA-M protein, and the corresponding light chain was not confirmed using immunofixation electrophoresis; [§]M proteins of other six patients were too small to quantify.

Abbreviations: MM, multiple myeloma; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; WM, Waldenström's macroglobulinemia; POEMS, POEMS syndrome; n, the number of cases; NT, not tested; NA, not applicable.

비가 2.12로 정상 범위보다 약간 높았고 나머지 4명에서는 κ/λ 비가 정상으로 혈청 또는 소변의 단백전기영동검사에서만 단클론단백이 검출되었다(Table 1).

2. 각 검사들의 진단예민도

환자의 진단명을 기준으로 단백전기영동검사, 유리경쇄검사, 골수검사의 검출률을 비교하였다(Table 2).

본 연구에 포함된 환자는 혈청이나 소변에서 단클론단백이 검출된 환자인데, 혈청단백전기영동검사만 시행하는 경우 113명 환자 중 99명인 87.6%에서만 양성으로, 다발골수종의 89.5%, 미결정유의성단클론감마병증 82.8%, 아밀로이드증 50%에서 양성을 보였다. 유리경쇄검사는 44명에서 시행되었고, 이 중 37명(84.1%)에서 양성이었다. 질환별로 살펴보면 다발골수종 환자의 93.9%, 미결정유의성단클론감마병증 환자의 20%, 발덴스트롬마크로글로불린혈증 환자의 50%에서 양성을 보였다. 골수검사 결과를 보면 검사

를 시행한 84명 환자 중 71명(84.5%)에서 양성으로, 다발골수종 환자의 92.8%, 미결정유의성단클론감마병증 환자의 30%, 림프종 환자의 66.7%에서 양성이었다.

최선의 선별검사를 찾고자 두 개 이상의 검사를 조합하여 결과를 검토한 결과, 혈청단백전기영동검사와 유리경쇄검사를 시행하거나, 혈청단백전기영동검사와 골수검사를 시행하는 경우, 그리고 유리경쇄검사와 골수검사를 선별검사로 시행하는 경우 모두에서 검사 양성률이 100%로, 한 가지 검사만을 시행하는 경우에 비해 검사의 양성률이 증가하였다.

고 찰

단클론단백을 분비하는 형질세포종양에는 악성질환인 다발골수종, 형질세포종, 형질세포백혈병, 발덴스트롬마크로글로불린혈증 등과 단클론단백의 양이 비교적 적은 아밀로이드증, 경쇄침착

Table 2. Comparison of the diagnostic sensitivity of each test for different diagnosed conditions

| Screening tests | SEP | rFLC | BM | SEP + UEP | SEP + rFLC | SEP + BM | rFLC + BM |
|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|
| Diagnosis | % (n) | % (n) | % (n) | % (n) | % (n) | % (n) | % (n) |
| MM | 89.5 (68/76) | 93.9 (31/33) | 92.8 (64/69) | 100.0 (76/76) | 100.0 (33/33) | 100.0 (69/69) | 100.0 (28/28) |
| MGUS | 82.8 (24/29) | 20.0 (1/5) | 30.0 (3/10) | 100.0 (29/29) | 100.0 (5/5) | 100.0 (10/10) | NT |
| WM | 100.0 (2/2) | 50.0 (1/2) | 100.0 (2/2) | 100.0 (2/2) | 100.0 (2/2) | 100.0 (2/2) | 100.0 (2/2) |
| Amyloidosis | 50.0 (1/2) | 100.0 (2/2) | NT | 100.0 (2/2) | 100.0 (2/2) | NT | NT |
| POEMS | 100.0 (1/1) | NT | NT | 100.0 (1/1) | NT | NT | NT |
| Lymphoma | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) | 66.7 (2/3) | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) | 100.0 (3/3) | 100.0 (2/2) |
| Total | 87.6 (99/113) | 84.1 (37/44) | 84.5 (71/84) | 100.0 (113/113) | 100.0 (44/44) | 100.0 (84/84) | 100.0 (32/32) |

Abbreviations: SEP, electrophoresis and immunoelectrophoresis (IEP) and/or immunofixation electrophoresis (IFE) performed on serum samples; UEP, electrophoresis and immunoelectrophoresis (IEP) and/or immunofixation electrophoresis (IFE) performed on urine samples; rFLC, ratio of free light chain; BM, bone marrow biopsy; MM, multiple myeloma; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; WM, Waldenström's macroglobulinemia; POEMS, POEMS syndrome; NT, not tested; n, positive cases over the total cases in each screening tests.

성질환, POEMS 증후군이 있고 전암성질환인 미결정유의성단클론감마병증, 비분비성다발골수종 등이 포함된다[1, 12].

일반적으로 단클론성감마병증을 보이는 형질세포종양의 빈도는 미결정유의성단클론감마병증(61%), 다발골수종(18%), 아미로이드증(9%), 림프증식성 질환(3%), 무증상 다발골수종(3%), 형질세포종(2%), 마크로글로불린혈증(2%), 기타(2%) 등의 순서로 관찰된다[5]. 본 연구에서 단클론단백을 보이는 질환은 다발골수종이 67% (76/113), 미결정유의성단클론감마병증이 26% (29/113)로 대부분을 차지하였고, 미결정유의성단클론감마병증보다 다발골수종 환자가 많았다. 이는 단백전기영동검사의 적응증 중에 형질세포종양을 위주로 검사했기 때문이고, 미결정유의성단클론감마병증은 진단기준상 환자가 특별한 증상을 호소하지 않으므로 일반적으로는 단클론단백을 검출하기 위한 검사를 시행하지 않았기 때문으로 생각된다. 그리고 연구대상이 단클론단백이 검출된 환자를 대상으로 질환을 조사하였기 때문으로, Katzmman 등의 연구에서도 소변에서 단클론단백이 검출되는 환자를 대상으로 진단율을 조사하였을 때 다발골수종이 34.6%이고 미결정유의성 단클론감마병증이 16.1%를 차지하였고, 유리경쇄검사를 시행한 환자를 대상으로 진단을 조사하였을 때 다발골수종이 37%이고 미결정유의성 단클론감마병증이 13%를 차지한 것과 같은 이유라고 생각된다[13, 14].

골수종의 단클론단백유형은 IgG가 60%, IgA가 20%, 경쇄 면역글로불린이 약 20%를 차지하고, 발렌스트롬마크로글로불린혈증은 대부분 IgM 유형이고 IgA나 IgG 또는 비분비성이 5% 미만을 차지한다고 한다[12]. 본 연구의 다발골수종 환자에서 검출된 단클론

단백의 유형 또한 중쇄 면역글로불린의 경우 IgG (60%), IgA (33%) 빈도 순으로 관찰되었고, 미결정유의성단클론감마병증에서도 IgG (55%), IgA (10%), IgM (10%)의 빈도를 보여 알려진 바와 같이 다발골수종과 미결정유의성단클론감마병증에서 면역 글로불린의 유형이 IgG가 가장 흔하고 IgA, IgM 순의 빈도를 보였다. 발렌스트롬마크로글로불린혈증 환자 2명은 모두 IgM 유형의 클론성을 보였다.

미결정유의성단클론감마병증은 단클론단백 농도가 3 g/dL 미만인 진단 기준을 만족해야 한다. 이에 반해 다발골수종은 단클론단백의 농도와 상관없이 이로 인한 증상이 있어야 진단된다[10, 12, 15]. 본 연구에서 질환별로 혈청 단클론단백의 농도를 분석한 결과, 다발골수종에서 2.66 (0.87-9.48) g/dL으로 단클론단백의 농도가 3 g/dL 미만인 환자가 51% (39/76)를 차지하고, 단클론단백의 면역성과 농도 사이에는 상관관계가 없었다. 미결정유의성단클론감마병증에서는 단클론단백의 농도가 0.62 (0.08-2.95) g/dL으로 대부분 낮은 농도를 보여 다발골수종 환자의 혈청 단클론단백 평균 농도는 미결정유의성단클론감마병증에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($P < 0.001$).

유리경쇄검사를 시행한 환자에서 κ/λ 비를 분석하였다. 유리경쇄는 형질세포에서 면역글로불린이 생산되어 분비되는 과정에서 중쇄와 결합하지 못한 잉여의 경쇄를 말하며 이는 정상적으로 혈청 내에 소량 존재하나 형질세포종양에서는 단클론성 경쇄가 대량 생산되어 κ/λ 비가 정상 범위를 벗어나게 된다[16]. 본 연구에서도 대부분 κ/λ 비가 정상 범위를 벗어났다. 특히 다발골수종 환자군 내에서는, 유리경쇄 유형이 κ 인 환자와 λ 인 환자 사이에 κ/λ 비가

통계적으로 유의하게 차이가 있음을 확인하였다($P=0.004$). 이는 κ/λ 비가 단클론성감마병증을 민감하게 검출한다는 기존의 보고들과도 일치하는 결과이다[7, 9, 17-20].

단클론단백 검출을 위한 선별검사로 혈청단백전기영동검사, 면역고정 전기영동검사 그리고 유리경쇄검사를 시행하고, 일부 아밀로이드증이 의심되는 경우는 소변의 단백 전기영동검사나 면역고정 전기영동검사를 시행하는 것이 권고되고 있다[13, 21].

본 연구의 대상이 된 모든 환자는 혈청 또는 소변에서 단클론단백이 검출되고 클론성이 입증된 환자들이다. 그래서 혈청과 소변의 단백전기영동검사 결과를 종합하면 모든 질환에서 100%의 양성률을 보인다(Table 2). 대상 환자 113명 중 혈청단백전기영동검사에서는 단클론단백이 검출되지 않고, 소변단백전기영동검사에서만 검출된 환자가 다발골수종 8명(free κ 6명, free λ 2명), 미결정 유의성단클론감마병증 5명(free κ 3명, free λ 2명), 아밀로이드증 1명으로 14명(12%)이었다. 아밀로이드증을 제외하면, 단클론단백 검출을 위한 선별검사로 혈청의 단백전기영동검사와 면역고정 전기영동검사와 함께 유리경쇄검사가 권고되고 있는데, 이는 혈청의 유리경쇄검사의 민감도가 높아 소변단백전기영동검사를 시행하지 않아도 혈청단백전기영동검사와 함께 대부분의 단클론단백을 검출하기 때문이다. 소변에서만 단클론단백이 검출된 다발골수종과 미결정 유의성단클론감마병증 환자 13명 중 혈청유리경쇄검사를 시행한 환자는 free κ 유형의 다발골수종 1명뿐으로, 유리경쇄 검사상 κ/λ 비가 증가하였다. 소변단백전기영동검사를 시행하는 경우 혈청단백전기영동검사만을 시행하는 경우에 비해 클론성 단백 검출률이 증가하지만, 유리경쇄검사에서 양성의 결과를 보인다면, 혈청단백전기영동과 혈청면역고정전기영동을 시행함과 동시에 유리경쇄검사를 시행하는 것이 역시 적절한 선별검사로 생각된다.

유리경쇄검사는 다발골수종의 93.9%에서 양성이고, 아밀로이드증의 100%에서 양성으로 혈청단백전기영동검사에 비해 높은 양성률을 보였다. 미결정 유의성단클론감마병증에서는 단클론단백 농도가 낮았고, 유리경쇄검사에서 20%에서만 양성이었다. 골수검사 결과를 보면, 검사를 시행한 84명 중 71명(84.5%)에서 양성으로, 다발골수종에서 혈청단백전기영동을 시행하는 경우에 비해 양성도가 증가하였으나 유리경쇄검사보다는 양성률이 낮았다. 미결정 유의성단클론감마병증에서는 역시 양성률이 30%로 낮았다. 대상환자군은 다르지만 Katzmanny이 단클론성감마병증의 선별검사 패널을 찾기 위해 연구한 바와 같이 혈청단백전기영동을 시행하는 경우에 비해 유리경쇄검사가 다발골수종에서 민감도가 더 높고, 미결정 유의성단클론감마병증에서는 낮았다[21].

혈청단백전기영동검사, 유리경쇄검사, 골수검사 각각을 단독으로 시행하는 경우 진단적 민감도에 한계가 있으므로, 두 가지의 검사를 선별검사로 조합하여 결과를 검토하였다. 혈청단백전기영동

검사와 유리경쇄검사를 시행하거나, 혈청단백전기영동검사와 골수검사를 시행하는 경우, 그리고 유리경쇄검사와 골수검사를 선별검사로 시행하는 경우 모두에서 검사 양성률이 100%로, 어떤 검사 조합을 선택하여도 한 가지 검사만을 시행하는 경우에 비해 검사의 민감도가 향상되었다. 단클론단백의 검출에 전기영동검사가 사용되기 시작하면서 민감하게 검출하고 정확히 정량하기 위한 발전이 계속되고 있고, 현재까지도 단클론단백의 검출에 필수불가결한 검사로 자리잡고 있다. 하지만 단클론단백의 정확한 정량을 위해서는 24시간 동안 소변을 모아 단백전기영동을 시행해야 하고, 소변의 농축 과정 등 검사상 불편함이 있어 혈청만을 이용한 선별검사 패널이 제시되었다[13, 21]. 이는 유리경쇄검사가 단클론성감마병증의 검출에 민감하여 혈청단백전기영동검사와 함께 선별검사로 이용 시 소변 검사를 시행하지 않아도 일부 아밀로이드증이나 경쇄 침착성 질환을 제외하고는 민감도가 우수하였기 때문이다. 본 연구에서도 혈청단백전기영동검사와 유리경쇄검사를 선별검사로 사용할 경우 분석 대상의 수가 33명으로 적었으나, 100%의 양성률을 보였다. 골수검사를 포함하는 선별검사 조합에서도 100%의 양성률을 보였는데, 골수검사는 침습적인 시술이 필요해 환자에게 불편을 초래하고, 적합한 검체를 얻는 과정, 슬라이드로 만드는 과정, 판독하는 과정 모두에 숙련된 전문가를 요하며, 판독에 주관이 개입될 수 있는 검사로 선별검사로의 유용성이 떨어진다. 반면 혈청단백전기영동검사는 2000년대 초반 이후 모세혈관 전기영동이 도입되면서 자동화되어 있고, 유리경쇄검사 역시 자동화기기로 쉽게 측정할 수 있어 선별검사로 유용하다.

본 연구에서는 혈청뿐만 아니라 소변의 단백전기영동검사를 시행하는 경우 다발골수종 환자의 10.5% (8/76), 미결정 유의성 단클론감마병증의 17.2% (5/29), 아밀로이드증의 50% (1/2)에서 단클론단백이 추가로 검출되었으므로 소변의 전기영동검사도 중요하다는 것을 보여주고 있다. 하지만 이 환자들 중 유리경쇄검사를 시행한 2명의 환자에서는 모두 단클론단백에 양성을 보였다. 이는 단클론단백 검출을 위한 선별검사로 아밀로이드증이 의심되지 않는 이상, 혈청의 단백전기영동검사와 면역고정전기영동검사, 그리고 유리경쇄검사를 이용하는 것이 유용하다는 여러 보고들을 다시 한번 확인하게 해주는 결과였다[13, 21]. 그리고 단독 검사보다는 두 개 검사를 시행하는 경우 단클론단백의 양성률이 높아지며, 골수검사보다는 쉽게 검체를 얻을 수 있는 혈청으로 자동화되어 있는 단백전기영동검사와 유리경쇄검사를 시행하는 것이 형질세포종양에 가장 적합한 선별검사로 생각된다.

결론으로, 단클론성 감마병증의 검출을 위한 선별검사는 혈청단백전기영동검사를 이용하여 단클론단백을 검출하고 유리경쇄를 확인하는 것이 형질세포종양에서 가장 좋은 비침습적 선별검사로 판단된다.

요 약

배경: 형질세포종양의 진단은 골수검사, 혈액과 소변의 단백전 기영동검사 및 유리경쇄의 정량 등으로 이루어진다. 이 연구의 목적은 단클론단백이 검출된 환자들의 질환과 단클론단백의 특성에 대해 검토하여, 단클론단백 검출을 위한 최적의 선별검사를 찾고자 한다.

방법: 본 연구에서는 혈청이나 소변에서 단클론단백이 검출된 113명의 환자의 진단과 검출된 단클론단백의 성상에 대해 후향적으로 검토하였다. 단클론단백 검출은 아가로즈겔전기영동과 모세 혈관전기영동을 이용하였으며, 면역고정전기영동을 통해 단클론단백의 유형을 확인하였다. 유리경쇄검사는 혼탁분석법을 이용하였다.

결과: 113명 환자에서 단클론단백농도는 다발골수종(67%)에서 2.66 (0.87-9.48) g/dL, 미결정유의성단클론감마병증(26%)에서 0.62 (0.08-2.95) g/dL, 림프종(3%)에서 3.65 (1.59-6.54) g/dL, 발렌스트롬마크로글로불린혈증(2%)에서 1.99 (1.08-2.90) g/dL, 아밀로이드증(2%)에서 0.61 g/dL, POEMS 증후군(1%)에서 0.99 g/dL이었다. 다발골수종과 미결정유의성단클론감마병증에서 단클론단백의 농도와 단클론단백의 유형에 따라 κ/λ 비에 차이를 보였다($P < 0.001$, $P = 0.004$). 혈청단백전기영동검사, 유리경쇄검사, 골수검사를 단독으로 시행하는 경우 양성률이 87.6%, 84.1%, 84.5%인 데 반해, 세 개 검사 중 두 개 검사를 동시에 선별검사로 하는 경우 양성률이 모두 100%로 진단적 민감도가 높았다.

결론: 혈청단백전기영동검사와 면역형을 확인하여 단클론단백을 검출하고 유리경쇄를 확인하는 것이 형질세포종양의 비침습적이며 효율적인 선별검사로 판단된다.

참고문헌

- Kyle RA. The monoclonal gammopathies. Clin Chem 1994;40:2154-61.
- Jenkins MA. Serum and urine electrophoresis for detection and identification of monoclonal proteins. Clin Biochem Rev 2009;30:119-22.
- Kyle RA and Greipp PR. 3. The laboratory investigation of monoclonal gammopathies. Mayo Clin Proc 1978;53:719-39.
- Bossuyt X. Advances in serum protein electrophoresis. Adv Clin Chem 2006;42:43-80.
- Katzmann JA, Clark R, Wiegert E, Sanders E, Oda RP, Kyle RA, et al. Identification of monoclonal proteins in serum: a quantitative comparison of acetate, agarose gel, and capillary electrophoresis. Electrophoresis 1997;18:1775-80.
- Bossuyt X, Lissioir B, Mariën G, Maisin D, Vunckx J, Blanckaert N, et al. Automated serum protein electrophoresis by Capillarys. Clin Chem Lab Med 2003;41:704-10.
- Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, Bradwell AR, Kyle RA, Gertz MA. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. Am J Clin Pathol 2003;119:274-8.
- Bakshi NA, Gulbranson R, Garstka D, Bradwell AR, Keren DF. Serum free light chain (FLC) measurement can aid capillary zone electrophoresis in detecting subtle FLC-producing M proteins. Am J Clin Pathol 2005;124:214-8.
- Mayo MM and Johns GS. Serum free light chains in the diagnosis and monitoring of patients with plasma cell dyscrasias. Contrib Nephrol 2007;153:44-65.
- Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood 2011;117:4701-5.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2012;87:78-88.
- Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008:200-13.
- Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. Mayo Clin Proc 2006;81:1575-8.
- Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. Clin Chem 2005;51:878-81.
- Palumbo A and Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med 2011;364:1046-60.
- Tate JR, Gill D, Cobcroft R, Hickman PE. Practical considerations for the measurement of free light chains in serum. Clin Chem 2003;49:1252-7.
- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001;47:673-80.
- Kang SY, Suh JT, Lee HJ, Yoon HJ, Lee WI. Establishment of serum reference range for free light chains and its clinical usefulness in multiple myeloma. Korean J Lab Med 2004;24:273-8.
- Jaskowski TD, Litwin CM, Hill HR. Detection of kappa and lambda light chain monoclonal proteins in human serum: automated immunoassay versus immunofixation electrophoresis. Clin Vaccine Immunol 2006;13:277-80.

20. Katzmman JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymph JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002;48:1437-44.
21. Katzmman JA. Screening panels for monoclonal gammopathies: time to change. *Clin Biochem Rev* 2009;30:105-11.